

学位授与番号	医博甲第1533号
学位授与年月日	平成14年3月22日
氏 名	宮 田 就 弘
学位論文題目	口腔扁平上皮癌における自己分泌型運動促進因子発現に関する研究 第1報：各種癌細胞株の運動能および浸潤能の検討 第2報：ヒト癌組織の免疫組織化学的所見
論文審査委員	主 査 教 授 山 本 悦 秀 副 査 教 授 古 川 俣 教 授 中 沼 安 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

当教室では1989年以来、口腔癌の浸潤と転移の機序を解明する目的で一連の研究が行われてきた。一方、自己分泌型運動促進因子 (autocrine motility factor、以下AMFと略) は86年にLiottaにより報告されたケモタキシスやケモカイネーシスを刺激するサイトカインで、その発現亢進の程度は消化器癌等の予後と相関することが報告されている。そこで本研究ではこのAMFに焦点を当て、口腔癌細胞におけるAMF発現と運動能・浸潤能との関連を癌細胞株と臨床材料を用いて実験的ならびに免疫組織化学的に検討した。得られた結果は、以下のように要約される。

第1報：① Yamamotoの浸潤様式細分類による中等度浸潤性で3型のOSC20、高度浸潤性で4C型のOSC19および最も高浸潤性で4D型のHOC313の3種の細胞株について10%血清添加E-MEM培養20時間後の運動面積を金コロイド法で測定したところ、各々 $(28.7 \pm 4.4, 52.3 \pm 10.6, 171.4 \pm 32.3) \times 100\mu\text{m}^2$ と高浸潤になるほど運動能が高かった。また無血清下培養においてもHOC313細胞のみ、運動能の低下が少なかった。② AMFおよびそのレセプターの蛋白発現をウエスタンブロット法で解析したところ最も高浸潤性のHOC313細胞のみ発現し、その分子量はAMFでは55kDa、同レセプターでは78kDaであった。そこで、③抗AMF抗体100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ による遊走抑制効果を傷つけアッセイ法で検討したところ、HOC313細胞の培養20時間後に1mmの中間の縦溝に遊走してきた細胞数は対照群が 28 ± 4 個/ mm^2 であったのに対し、抗体添加群では 12 ± 3 個/ mm^2 と有意差を以て低下していた ($p < 0.05$)。さらに、④抗AMF抗体200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ による浸潤抑制効果を3次元浸潤モデルで検討したところ、コラーゲン・ゲル上に静置した 2×10^6 個/ ml のHOC313細胞の培養12時間後にゲル内に浸潤した組織切片中の細胞数は対照群が 26 ± 4 個/ mm^2 であったのに対し、抗体添加群では 7 ± 3 個/ mm^2 と有意差を以て低下していた ($p < 0.05$)。

第2報：①口腔癌組織65例のAMF免疫染色標本における強陽性、弱陽性、陰性例は各々14、21、30例であり、これらの所見と臨床病理所見との関連では、T分類、Stage分類が進行するほど、また癌浸潤傾向が高度になるほど染色陽性例が多く認められた (各々の相関係数： $r=0.492, 0.537, 0.679$)。さらに、②AMF染色所見と転移形成率との関連では転移陽性例のAMF陽性率が87.5%であったのに対し転移陰性例では42.9%にとどまっていた ($p < 0.05$)。また、③Kaplan-Meier法による5年生存率はAMF染色陰性例で84.5%と高値であったのに対し、陽性例では53.4%と成績不良であった ($p < 0.05$)。

以上、本研究は自己分泌型運動促進因子の発現が口腔癌の浸潤と深く関わり、転移および予後とも密接な関係にあることを明らかにした点で口腔腫瘍学に寄与する価値ある労作と評価された。